



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**MANIFESTAÇÕES ORAIS RESULTANTES DA TERAPÊUTICA  
ONCOLÓGICA EM DOENTES PEDIÁTRICOS - PREVENÇÃO E  
TRATAMENTO**

Trabalho submetido por  
**Ana Luísa Monteiro Rito**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

**Outubro de 2017**





# **INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

### **MANIFESTAÇÕES ORAIS RESULTANTES DA TERAPÊUTICA ONCOLÓGICA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS - PREVENÇÃO E TRATAMENTO**

Trabalho submetido por  
**Ana Luísa Monteiro Rito**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por  
**Professor Doutor Jorge Botelho Rosa Santos**

**outubro de 2017**



## **AGRADECIMENTOS**

Começo por agradecer ao Professor Jorge Rosa Santos por toda a disponibilidade e simpatia com que sempre me presenteou.

À Marta Mendes, à Catarina Rodrigues e à Ana Soares, por serem os melhores exemplos de amizade que conheço.

O maior agradecimento vai para os meus pais e avós que tornaram tudo isto possível e lutaram ao meu lado durante estes seis anos.

À Egas Moniz, que tanto me ajudou a crescer.



## RESUMO

O cancro infantil é um fenómeno que se tem revelado cada vez mais presente na atualidade. Não obstante, os avanços das terapêuticas oncológicas têm permitido o aumento das taxas de sobrevivência face a esta problemática. Neste sentido, é importante ter em consideração que estas terapias causam um vasto leque de consequências indesejadas na cavidade oral. Tanto os agentes químicos como a radiação têm capacidade de causar danos diretos nos tecidos das estruturas orais para além de que a toxicidade sistémica destes tratamentos pode originar danos indiretos. As complicações orais mais frequentemente observadas nos pacientes oncológicos pediátricos são a mucosite oral, alterações na função salivar, alterações do paladar, cárie, infeções oportunistas, anomalias do desenvolvimento dentário e osteorradionecrose. O Médico Dentista deve ter um papel ativo no diagnóstico, prevenção e tratamento das possíveis complicações orais do tratamento antineoplásico. A presente revisão bibliográfica aborda as manifestações orais mais comuns resultantes da terapêutica oncológica assim como estratégias de prevenção e de tratamento.

**Palavras-chave:** cancro infantil, manifestações orais, quimioterapia, radioterapia





## ABSTRACT

Childhood cancer is a phenomenon that has become increasingly present today. Nonetheless, advances in cancer therapy have allowed survival rates to rise in the face of this problem. In this regard, it is important to take into account that these therapies cause a wide range of undesired consequences in the oral cavity. Both chemical agents and radiation have the capacity to cause direct damage to the tissues of oral structures, and the systemic toxicity of these treatments can lead to indirect damage.

The oral complications most frequently observed in pediatric cancer patients are oral mucositis, changes in salivary function, changes in taste, caries, opportunistic infections, dental developmental anomalies and osteoradionecrosis.

The Dentist should play an active role in the diagnosis, prevention, and treatment of possible oral complications of antineoplastic treatment.

This literature review addresses the most common oral manifestations resulting from cancer therapy as well as prevention and treatment strategies.

**Key words:** childhood cancer, oral manifestations, chemotherapy, radiotherapy



## ÍNDICE GERAL

I. Introdução.....	11
II. Desenvolvimento .....	13
1. Neoplasias Hematológicas das células brancas.....	13
1.1 Leucemia .....	13
1.2. Linfomas.....	15
1.2.1. Linfoma de Hodgkin .....	15
1.2.2. Linfoma não-Hodgkin.....	15
2. Sistema Nervoso Central .....	16
3. Neuroblastoma .....	17
4. Tratamento antineoplásico .....	18
4.1. Doença do enxerto contra hospedeiro .....	20
5. Complicações orais .....	21
5.1. Mucosite oral.....	21
5.2 Infecções .....	23
5.2.1 Infecções Virais.....	24
5.2.2 Infecções fúngicas .....	24
5.3 Xerostomia .....	26
5.4. Cárie e gengivite.....	28
5.5. Disgeusia .....	29
5.6. Trismo .....	30
5.7. Alterações do desenvolvimento dentário .....	30
5.8. Osteorradionecrose.....	33
6. O papel dos cuidados orais prévios à terapêutica oncológica .....	35
6.1 Considerações Hematológicas.....	37
7. Cuidados orais durante a terapêutica oncológica .....	39
7.1. Tratamento da Mucosite oral.....	39
7.2 Tratamento de Infecções Fúngicas.....	43
7.3 Tratamento de Infecções Virais .....	43
7.4 Tratamento da Xerostomia .....	43
7.5 Tratamento da Disgeusia.....	44
7.6 Tratamento do Trismo .....	45

7.7 Tratamento da Osteorradionecrose.....	46
7.8 Emergências dentárias.....	47
8. Cuidados no seguimento oral do doente tratado por doença oncológica.....	48
III. Conclusão .....	49
IV. Bibliografia.....	51

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Mucosite oral. Adaptado de (Neville et al., 2008).....	22
<b>Figura 2.</b> Médias e desvio padrão das taxas de fluxo salivar estimulado e não estimulado. Adaptado de Marangoni-Lopes (2016)Z.....	27
<b>Figura 3.</b> Médias e desvio padrão das taxas de fluxo salivar estimulado e não estimulado. Adaptado de Marangoni-Lopes (2016).....	27
<b>Figura 4.</b> Ortopantomografia de um paciente diagnosticado com cancro aos dois anos de idade; Recebeu tratamento com quimioterapia e radiação; Microdontia dos pré-molares do terceiro quadrante e dos segundos molares permanentes. Adaptado de (Carrillo et al., 2007) .....	32
<b>Figura 5.</b> Ortopantomografia de uma criança diagnosticada com Linfoma de Hodgkin aos quatro anos; Desenvolvimento da raiz interrompido, raízes curtas em forma de V nos primeiros molares. Adaptado de (Avsar et al., 2007) .....	32
<b>Figura 6.</b> Grau de mucosite oral desde o início da terapia com laser ou placebo até à cicatrização total das lesões. Adaptado de (Kuhn et al., 2009) .....	42
<b>Figura 7.</b> Grau de mucosite oral desde o início da terapia com laser ou placebo até à cicatrização total das lesões. Adaptado de (Kuhn et al., 2009) .....	42

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Classificação da mucosite oral pela OMS. Adaptado de (Padmini et al., 2014).....	23
<b>Tabela 2</b> - Classificação e tratamento da osteonecrose dos maxilares. Adaptado de (López, Esteve, & Pérez, 2011).....	46

## **LISTA DE SIGLAS**

**µg** – Micrograma

**ANC** – Contagem absoluta de neutrófilos

**cGy** – Centigray

**CMV** – Citomegalovírus

**CP** – Contagem de plaquetas

**CPOD** – Índice de cárie dentária; C-cariados, P-perdidos, O-obturados

**DECH** – Doença do enxerto contra hospedeiro

**EUROCARE** – *European Cancer Registry*

**FS** – Fluxo salivar

**Gy** - Gray

**IG** – Índice gengival

**IHO-S** – Índice de Higiene Oral Simplificado

**IP** - Índice de placa Silness e Loe

**ISOO** - *International Society of Oral Oncology*

**Kg** – Quilograma

**KGF-1** - Fator de crescimento de queratinócitos 1

**LH** – Linfoma de Hodgkin

**LLA** – Leucemia linfóide aguda

**LMA** – Leucemia mieloide aguda

**LNH** – Linfoma não-Hodgkin

**MASC** - *Multinational Association of Supportive Care in Cancer*

**MO** – Mucosite oral

**OHB** - Oxigenoterapia hiperbárica

**OMS** – Organização Mundial de Saúde

**ORN** – Osteorradionecrose

**QT** - Quimioterapia

**RORENO** – Registo oncológico regional do Norte

**RT** – Radioterapia

**SCI** – Sobreviventes de cancro infantil

**SE** – Saliva estimulada

**SNC** - Sistema nervoso central

**SNE** – Saliva não estimulada

**TCH** – Transplante de células hematopoéticas

**VEB** – Vírus Epstein-Barr

**VHS-1** – Vírus Herpes Simplex-1

**VIH** – Vírus da imunodeficiência humana

**VZV** – Vírus Zoster Varicela



## **I. Introdução**

Segundo a Organização Mundial de Saúde (2014) o cancro caracteriza-se por uma proliferação celular descontrolada com a capacidade de afetar qualquer parte do corpo. Este crescimento celular anómalo invade os tecidos vizinhos e tem capacidade de metastização, deslocando-se assim para outro local do corpo.

O termo “cancro infantil” é usado para classificar neoplasias em crianças com menos de 18 anos de idade. O cancro infantil é raro, representa 0,5% a 4,6% de todos os cancros e a sua taxa de incidência varia entre 50 a 200 casos, por um milhão de crianças (OMS, 2017). Nas últimas três décadas do século XX, a incidência do cancro infantil sofreu aumentos de 1% por ano na Europa, América do Norte e Austrália. Na última década esta incidência parece ter vindo a estabilizar. O cancro infantil apresenta-se como a segunda maior causa de mortalidade em crianças entre os 1-14 anos, seguindo os acidentes (American Cancer Society, 2017).

As neoplasias hematológicas representam 40-60% dos cancros diagnosticados nos primeiros 15 anos de vida (OMS, 2014). A Leucemia é a neoplasia mais frequentemente encontrada em crianças, compreendendo cerca de 30% dos cancros infantis. As neoplasias do Sistema Nervoso Central (SNC) são as segundas mais prevalentes, seguidas de neuroblastoma e dos linfomas (American Cancer Society, 2017; EURO CARE, 2014; OMS, 2014; Miller, Young & Novakovic, 1994; Siegel, Miller & Jemal, 2016).

Em Portugal o último registo oncológico nacional disponível, pelo Registo Oncológico Regional do Norte (2010), reportou 46724 casos de tumores malignos diagnosticados. O cancro infantil (entre os 0 e os 14 anos) representa 1% de todos cancros, tanto para o sexo feminino como para o masculino. As neoplasias mais frequentemente reportadas nesta faixa etária foram: leucemia linfóide, tumores do cérebro e do SNC e linfomas.

A quimioterapia (QT) e/ou radioterapia (RT) usadas no tratamento das neoplasias ou na preparação para Transplante das células hematopoéticas (TCH) podem causar vários efeitos secundários agudos e a longo prazo na cavidade oral. Para além disso,

devido ao estado de imunossupressão que os pacientes experienciam, qualquer potencial fonte de infecção oral/dentária ou de possível trauma para os tecidos, pode comprometer ainda mais a saúde e o conforto do doente (American Academy of Pediatric Dentistry, 2013).

O estudo mais recente da EUROCARE (2013) reporta uma taxa de sobrevivência de 5 anos para o cancro infantil de cerca de 80%. Com o aumento da taxa de sobrevivência é cada vez mais importante gerir de forma eficaz as toxicidades orais, promovendo assim a saúde oral e o bem estar geral do paciente (Avsar, Elli, Darka, & Pinarli, 2007).

As complicações orais resultantes da neoplasia ou do tratamento antineoplásico causam toxicidades agudas e tardias que são frequentemente subestimadas, pouco reconhecidas, mal diagnosticadas e por vezes tratadas inadequadamente (Epstein et al., 2012).

O Médico Dentista deve prevenir e gerir as alterações orais, promover a manutenção da higiene e saúde oral e ver o paciente como um todo. Este também desempenha um papel muito importante na monitorização do tratamento oncológico. O conhecimento das possíveis infeções orais agudas e da sua patogénese é importante para estabelecer estratégias preventivas para estas complicações. Uma prevenção, controlo e tratamento eficientes destas lesões, prévias e durante o tratamento, podem reduzir a morbilidade destes pacientes (Emídio, Maeda, Teixeira, & Rontani, 2010).

## II. Desenvolvimento

### 1. Neoplasias Hematológicas das células brancas

As neoplasias hematológicas das células brancas estão divididas em três grandes grupos: leucemias, linfomas e neoplasias das células plasmáticas (Franch, Esteve, & Pérez, 2011).

#### 1.1 Leucemia

As leucemias são neoplasias derivadas das células pluripotenciais hematopoéticas. A doença tem início com a transformação maligna de uma célula pluripotencial que inicialmente prolifera na medula óssea e posteriormente atinge o sangue periférico, o baço, nódulos linfáticos e outros tecidos (Neville, Damm, Allen, & Bouquot, 2008). Apesar da sua etiologia ser desconhecida, são conhecidos vários fatores predisponentes:

- Exposição a grandes doses de radiação ionizante
- Exposição a agentes químicos (por exemplo, benzeno)
- Infecções virais (Vírus *Epstein-Barr* (VEB), Vírus da imunodeficiência humana (VIH))
- Fatores genéticos (por exemplo, Síndrome de Down)

(Imbach, Kuhne, & Arceci, 2011; Lanzowsky, Lipton, & Fish, 2016)

Os sinais e sintomas desta doença normalmente incluem febre, fadiga, palidez, hemorragias (epistáxis, petéquias) e infecções (Imbach et al., 2011).

Estas neoplasias são classificadas de acordo com o seu comportamento clínico e com a sua histogénese (célula hematopoética afetada). Classificam-se então em aguda ou crónica e mielóide ou linfóide (Franch et al., 2011; Neville et al., 2008).

- As leucemias agudas constituem 97% das leucemias pediátricas. Dividem-se em: Leucemia linfóide aguda (LLA) (75% dos casos)
  - Leucemia/linfoma linfoblástica B ou T
- Leucemia mielóide aguda (LMA), também conhecida como leucemia não linfocítica (20%)
- Leucemia indiferenciada aguda (0,5%)
- Leucemia aguda de linhagem mista

(Lanzowsky et al., 2016)

A LLA ocorre predominantemente em crianças e representa uma das mais comuns neoplasias pediátricas, como uma prevalência de 25-30%. O pico de incidência desta neoplasia hematopoética é entre os dois e os cinco anos de idade (Neville et al., 2008; Lanzowsky et al., 2016).

O tratamento da LLA divide-se em quatro fases:

- Indução da remissão – administração de altas doses de agentes antineoplásicos como a Vincristina, Prednisona e L-asparaginase; geralmente tem uma duração de 4-5 semanas e a taxa de sucesso da remissão atinge os 90%;
- Profilaxia preventiva do SNC – os agentes antineoplásicos não têm capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica. Assim, as células leucémicas podem sobreviver e causar um episódio recidivante. Uma infusão intratecal de agentes antineoplásicos (normalmente Metotrexato) pode ser efetuada para contornar o problema da barreira hematoencefálica, antes, durante e depois da remissão. A irradiação do crânio também pode ser efetuada, mas não é indicada na maioria dos casos;
- Consolidação ou intensificação – quimioterapia intensiva para eliminação de células leucémicas remanescentes/residuais;
- Manutenção – Após a remissão ter sido alcançada tem que ser mantida; esta fase tem uma duração de 1.5-3 anos e consiste na administração contínua de Metotrexato e 6- mercaptopurina

(Imbach et al., 2011; Padmini & Bai, 2014).

O tratamento da LLA pediátrica é um dos maiores sucessos na terapia do cancro, apresentando uma taxa de sucesso superior a 80% (Valéra, Esclassan, Pasquet, & Vaysse, 2014). Num adulto com o mesmo diagnóstico, apesar da taxa inicial de remissão induzida ser 80%, a taxa de sobrevivência de cinco anos é no geral muito mais baixa do que nas crianças (Neville et al., 2008).

## **1.2. Linfomas**

Os linfomas constituem um grupo de neoplasias que afeta o sistema linfático. Têm sido tradicionalmente divididos em dois tipos principais de linfomas: Linfoma de Hodgkin (LH) e Linfoma não-Hodgkin (LNH). O linfoma de Hodgkin é caracterizado histologicamente pela presença de células Reed-Sternberg enquanto que as restantes neoplasias do sistema linfático derivam predominantemente de linfócitos-B (Franch et al., 2011).

### **1.2.1. Linfoma de Hodgkin**

O linfoma de Hodgkin é uma doença linfoproliferativa maligna, caracterizada pelo crescimento progressivo dos nódulos linfáticos. Ao contrário da maioria das neoplasias, no LH apenas 1-3% das células são neoplásicas – células reed-sternberg (Neville et al., 2008). Normalmente tem início nos nódulos linfáticos e qualquer grupo de nódulos linfáticos é suscetível. Os nódulos cervicais e supra claviculares são os mais afetados (70-75%) e as manifestações extranodais são muito raras (Franch et al., 2011; Neville et al., 2008).

Este linfoma constitui cerca de 6% dos cancros infantis. É uma das neoplasias com maior sucesso no tratamento, com uma taxa de sobrevivência a 5 anos de cerca 98% (Allen, Kelly & Bollard, 2015).

### **1.2.2. Linfoma não-Hodgkin**

Estima-se que 85% destes linfomas se originam mais comumente a partir de linfócitos-B, sendo os tumores derivados de linfócitos-T muito mais raros. Esta neoplasia representa cerca de 6-8% de todas as malignidades em pacientes com menos de 20 anos de idade. A idade média para o seu aparecimento é aos 10 anos de idade, sendo rara a existência de casos abaixo dos três anos (Lanzowsky et al., 2016; Neville et al., 2008).

Este linfoma pode desenvolver-se como segunda malignidade depois de tratamentos com quimioterapia e radioterapia. Outros fatores de risco foram identificados para o desenvolvimento do LNH, sejam eles de origem hereditária ou adquiridos. São eles:

- Genéticos: defeitos imunológicos (síndrome de Bloom, síndrome Wiskott Aldrich, síndrome autoimune linfoproliferativa)
- Imunossupressão após transplantes de células hematopoéticas ou de outros órgãos
- Fármacos imunossupressores usados em doenças autoimunes e doenças inflamatórias do intestino
- Vírus como o VEB e VIH

(Lanzowsky et al., 2016).

Os sinais e sintomas desta neoplasia caracterizam-se por: fadiga, desconforto, náuseas, febre e perda de peso (Imbach et al., 2011).

Cerca de 2 a 3% destas neoplasias apresentam localização primária na cavidade oral e nos maxilares. Apresentam-se clinicamente como lesões eritematosas ou tumefações indolores, muitas vezes com ulceração superficial secundária a trauma. Nos casos de envolvimento dos maxilares observa-se, nos exames radiológicos, regiões de destruição óssea difusa com perda da lâmina dura dentária, associadas a sintomas clínicos como parestesia e mobilidade dentária (Franch et al., 2011).

Com as diferentes combinações de quimioterapia, a taxa de sobrevivência é excelente, cerca de 85-90% para todos os pacientes, mesmo naqueles em que a doença disseminou e apresenta envolvimento da medula óssea e/ou do SNC (Lanzowsky et al., 2016).

## **2. Sistema Nervoso Central**

Os tumores do SNC são o segundo grupo de cancro infantil mais comum, contando com cerca de 20% das malignidades pediátricas. O tumor mais comum na infância é o Astrocitoma, representando cerca de 50% dos tumores do SNC (Lanzowsky et al., 2016; Rickert & Paulus, 2001).

Ao contrário dos outros cancros infantis, as crianças com tumores do SNC apresentam um melhor prognóstico se tiverem uma idade mais avançada. Crianças entre os 10-15 anos de idade apresentam uma maior taxa de sobrevivência em comparação com as crianças com menos de 2 anos de idade (Rickert et al., 2001).

### 3. Neuroblastoma

O neuroblastoma é um tumor embrionário maligno, origina-se nas células primordiais da crista neural que dão origem à medula adrenal e aos gânglios simpáticos. Este tumor constitui 7% de todas as neoplasias pediátricas e 15% da mortalidade infantil causada por neoplasias. É raramente observado em adultos e o seu pico de incidência é aos dois anos de idade (Lanzowsky et al., 2016).

Os sinais e sintomas mais comuns são:

- Perda de peso
  - Febre
  - Dores nos ossos e articulações
  - Palidez
  - Irritabilidade
  - Fadiga
  - Alterações abdominais
  - Incapacidade para levantar e andar
- (Imbach et al., 2011)

#### **4. Tratamento antineoplásico**

As terapêuticas oncológicas mais utilizadas nos dias de hoje são a quimioterapia, a radioterapia, transplante de medula óssea e cirurgia ressetiva. Estas diferentes técnicas podem ser aplicadas isoladamente ou através de uma combinação entre elas (Wong, 2014).

A quimioterapia consiste na administração de fármacos antineoplásicos que suprimem o sistema autoimune e/ou destroem diretamente as células malignas. A maioria dos agentes antineoplásicos afeta tanto as células saudáveis como as células neoplásicas. Ao contrário da cirurgia e da terapia com radiação, cujo uso está limitado a áreas específicas do corpo, a maior vantagem da quimioterapia é a capacidade de atingir o cancro mesmo quando este se encontra disseminado. No entanto, estes agentes terapêuticos também apresentam desvantagens, atuando também sobre células normais com altas taxas de reprodução celular (ciclo celular acelerado como as células da medula óssea, células do epitélio gastrointestinal e células do folículo capilar) (Wong, 2014).

Agentes antineoplásicos como a vincristina, actinomicina e ciclofosfamida podem interferir na odontogénese causando defeitos no desenvolvimento dentário assim como interferir na amelogénese, resultando em defeitos no esmalte. A quimioterapia pode conduzir a complicações como a xerostomia, infeções orais, ulcerações na mucosa e sensibilidade dentária (Shetty & Tuft, 2005)

A radioterapia é um dos tratamentos antineoplásicos mais eficazes e tem um papel indispensável no tratamento de várias neoplasias da cabeça e do pescoço, assim como dos linfomas. A dose de radiação ionizante administrada depende de fatores como a localização da neoplasia, tipo de neoplasia, sensibilidade dos tecidos circundantes saudáveis e se a radiação é usada como o único tratamento ou em combinação com outros. Embora o objetivo da radioterapia seja a aplicação de uma dose de radiação concentrada de forma a minimizar a exposição dos tecidos circundantes, por vezes as glândulas salivares, mucosa oral e os maxilares são inevitavelmente atingidos, resultando numa variedade de problemas (Wong, 2014). Complicações como a xerostomia, mucosite, osteorradionecrose (ORN), perda ou alteração do paladar, infeções oportunistas e trismo são frequentemente registadas (Grimaldi, Sarmento, Provedel, Almeida, & Cunha, 2005).



O transplante de células hematopoéticas é um tratamento com grande importância na abordagem de muitas doenças malignas, sendo principalmente usado no tratamento de neoplasias hematológicas e do sistema linfático (Copelan, 2006). Os TCH podem ser classificados como autólogos ou alogénicos e o risco de virem a desenvolver complicações orais é semelhante aos outros tratamentos antineoplásicos (Wong, 2014).

A maior parte dos transplantes alogénicos efetuados em pacientes com menos de 20 anos de idade são para o tratamento das Leucemias agudas (43%). Pacientes que vão ser submetidos a um TCH precisam de ser sujeitos a um condicionamento pré-operatório que geralmente envolve a aplicação de altas doses de quimioterapia com ou sem irradiação corporal total. O objetivo é reduzir a hematopoiese e induzir um ambiente imunodeprimido que permita a realização do enxerto (Lanzowsky., 2016).

Os TCH proporcionam mais curas e remissões do que os tratamentos alternativos, porém também causam uma maior morbilidade e mortalidade. Embora a taxa de mortalidade seja inferior a 2% para alguns transplantes autólogos e inferior a 10% para alguns transplantes alogénicos, cerca de 40% dos pacientes que se encontram numa fase mais avançada no cancro e são submetidos a um TCH, morrem devido a complicações relacionadas com o transplante (Copelan, 2006).

Os riscos do TCH estão relacionados com a respetiva doença, com o condicionamento prévio ao transplante com drogas citotóxicas ou com irradiação total, com a imunossupressão após transplante (infecções) e com a doença do enxerto contra hospedeiro (DECH). As potenciais complicações após transplante incluem:

- Mucosite severa
- Alveolite aguda
- Disfunção das glândulas salivares
- Vasculite tóxica
- Doença veno-oclusiva hepática
- Bronquiolite obliterante
- Falência de múltiplos órgãos

(Lanzowsky et al., 2016; Schubert, Correa, & Peterson, 2016)

#### **4.1. Doença do enxerto contra hospedeiro**

A doença do enxerto versus hospedeiro (DECH) é causada pela aloreatividade do dador no hospedeiro imunocomprometido. Os linfócitos T contidos no enxerto de células-tronco/pluripotenciais vão proliferar e diferenciar-se no hospedeiro. Estas células T reconhecem os aloantígenos no hospedeiro como um elemento estranho e através de mediadores inflamatórios e produção de citocinas vão causar danos nos tecidos.

Esta doença pode ser classificada em:

- DECH aguda – manifesta-se nos primeiros 100 dias após o TCH; manifesta-se clinicamente através de erupção maculopapular, disfunção hepática, xerostomia, eritrodermia generalizada, estomatite, sintomas oculares, ulcerações na mucosa oral;
- DECH crónica – após 100 dias do THC; pode apresentar-se como uma progressão da DECH aguda, após um período latente da DECH aguda ou ocorrer em pacientes em que a DECH aguda nunca se manifestou

(Lanzowsky et al., 2016)

## 5. Complicações orais

Embora a eficácia do tratamento antineoplásico tenha vindo a melhorar nas últimas décadas, os seus efeitos continuam a gerar consequências indesejadas, muitas delas na cavidade oral. Estas complicações orais podem ser agudas ou crónicas, podendo manifestar-se durante e após o tratamento (Emídio et al., 2010).

As manifestações orais mais frequentes consequentes do tratamento antineoplásico incluem:

- Mucosite oral
- Infecções Fúngicas
- Infecções Virais
- Disgeusia
- Xerostomia
- Cárie
- Osteorradinecrose

(Valéra et al., 2014)

O tratamento do cancro pediátrico passa também pela prevenção e controlo das possíveis complicações que o tratamento em si pode gerar. É importante ter em atenção as complicações que o tratamento implica, para assim poder reduzir a sua frequência e o seu impacto na vida dos pacientes (Alberth et al., 2006).

### 5.1. Mucosite oral

A mucosite é a complicação oral mais frequente resultante do tratamento antineoplásico hematológico, sendo caracterizada por lesões eritematosas e ulcerativas na cavidade oral (Soares et al., 2011). Os pacientes descrevem o início do aparecimento destas lesões com uma sensação de boca ardente, tornando a cavidade oral hipersensível aos alimentos. A mastigação, deglutição e a fala tornam-se cada vez mais dificultadas à medida que esta condição progride. A nutrição e a higiene oral ficam comprometidas, aumentando assim o risco de infeções oportunistas (Belfield & Dwyer, 2004; Valéra et al., 2014).

Quer esteja relacionada com a quimioterapia ou com a radioterapia, a apresentação clínica da mucosite oral é semelhante (Neville et al, 2008). Esta é descrita como uma alteração inflamatória eritematosa, podendo ocorrer na cavidade oral, lábios, face/superfície ventral da língua, pavimento da boca e no palato mole (Wong, 2014).



**Figura 1** - Mucosite oral. Adaptado de (Neville et al., 2008)

A mucosite oral começa a manifestar-se 7-14 após o início da quimioterapia. O primeiro sinal clínico é caracterizado por um leucoedema, área esbranquiçada difusa na cavidade oral. Ocorre uma perda de estrutura epitelial, desenvolvendo-se ulcerações, normalmente cobertas por uma pseudomembrana fibrinosa branca. As lesões curam aproximadamente 2-4 semanas após a última dose de terapia com agentes químicos ou radiação (Lalla, Sonis, & Peterson, 2008; Wong, 2014).

Estima-se que a incidência da mucosite oral seja cerca de 40% em pacientes que receberam o tratamento químico terapêutico convencional e de 76% em pacientes que receberam grandes concentrações de quimioterapia. Nos pacientes que foram sujeitos ao tratamento com radioterapia a incidência da mucosite oral ronda os 100%. Nestes pacientes, os fatores de risco para o desenvolvimento de mucosite oral incluem a localização do campo de radiação, preexistência de doença dentárias, higiene oral pobre, baixa produção de salivar, comprometimento do sistema imunitário e infecções locais (Emídio et al., 2010).

A Organização Mundial de Saúde criou uma escala para a classificação da Mucosite oral (Tabela 1).

**Tabela 1** - Classificação da mucosite oral pela OMS. Adaptado de (Padmini et al., 2014)

<b>Grau</b>	<b>Sintomas</b>
0	Mucosa normal
1	Mucosite suave; Dor e eritema
2	Mucosite moderada; Ulceração e eritema
3	Mucosite severa; Ulceração/Apenas ingestão de líquidos
4	Mucosite severa; Alimentação impossibilitada

As crianças e adolescentes são mais propensas a desenvolver mucosite oral, com uma taxa de incidência de 50-54%. A mucosite nos pacientes pediátricos também cura mais rapidamente do que nos adultos, podendo este facto estar relacionado com uma maior taxa de divisão do epitélio da mucosa oral observada nestes pacientes (Emídio et al., 2010; Qutob, Gue, Revesz, Logan, & Keefe, 2013).

Pacientes com uma boa saúde oral que mantêm bons hábitos de higiene durante o tratamento antineoplásico tendem a apresentar uma menor incidência de mucosite oral quando comparados a pacientes com uma fraca higiene oral (Belfield et al., 2004).

Gandhi, Datta, Ahuja, Saxena e Datta (2017) e Velten, Zandonade, Helena e Barros (2016) estudaram a prevalência das complicações orais em crianças e adolescentes sujeitos a tratamento com Quimioterapia. Ambos os estudos reportaram a mucosite oral como a complicação oral mais prevalente.

## 5.2 Infecções

Em pacientes imunodeprimidos ocorrem com facilidade infecções fúngicas, virais e bacterianas. A preexistência de doenças orais, perda da integridade da mucosa oral, comprometimento do sistema imunitário, xerostomia e a proliferação não controlada de microrganismos orais e/ou oportunistas contribuem para a etiologia destas infecções (Emídio et al., 2010).

### 5.2.1 Infecções Virais

As infecções virais que frequentemente afetam os pacientes sob tratamento antineoplásico são infecções pelo vírus herpes simplex -1 (VHS-1), vírus varicela zoster (VZV) e citomegalovírus (CMV) (Valéra et al., 2014).

A infecção pelo VHS-1 é a infecção viral mais comum nestes pacientes, ocorrendo maioritariamente como uma reativação do vírus no indivíduo previamente infetado (M. Siegel & Glick, 1999). O vírus HSV-1 manifesta-se tipicamente 7-14 dias após o início do tratamento oncológico e as suas lesões podem afetar os lábios e a mucosa queratinizada (Wong, 2014). A infecção manifesta-se com o aparecimento de pequenas lesões vesiculares, periféricas ou intraorais, progredindo depois para lesões com crostas. As lesões intraorais podem nunca chegar a desenvolver uma crosta, mantendo a aparência ulcerada amarelada. Por vezes é difícil distinguir lesões de mucosite de lesões de HSV (Belfield et al., 2004).

### 5.2.2 Infecções fúngicas

A candidíase é uma das infecções fúngicas oportunistas mais frequentes nos pacientes pediátricos que estão a receber tratamento antineoplásico e é causada pela *Candida Albicans* (Alberth et al, 2006). Certos organismos como a *Candida Albicans*, fazem parte da flora oral de muitos indivíduos. Em condições normais estes fungos coexistem com os microrganismos da flora oral normal, não se manifestando. Em situações de imunodepressão, desequilíbrios na flora oral, hipossalivação ou danos dos tecidos, pode ocorrer um crescimento destas espécies fúngicas, resultando numa infecção fúngica oral (Lalla et al, 2010).

A candidíase oral pode apresentar-se como eritematosa, pseudomembranosa ou hiperplásica. A candidíase eritematosa é mais comumente encontrada em pacientes adultos portadores de prótese dentária. Não apresenta cor branca e é caracterizada por áreas de eritema difusas e desiguais, mais frequentemente no palato. Por outro lado, a candidíase pseudomembranosa é a que se apresenta mais comumente na população pediátrica e apresenta lesões brancas difusas e destacáveis, o que causa sangramento e erosão dos tecidos subjacentes. Esta envolve mais frequentemente a língua, lábios, mucosa oral e o palato mole. A candidíase hiperplásica apresenta grande número de placas brancas não destacáveis, sendo muito semelhante à leucoplasia (Siegel et al.,

1999). As formas mais comuns de candidíase reportadas em pacientes oncológicos são a pseudomembranosa e a eritematosa, enquanto que a candidíase hiperplásica é raramente reportada (Lalla et al., 2010).

Uma candidíase oral não tratada pode progredir para doença sistêmica, tendo assim a prevenção de colonizações fúngicas e o controlo da infeção local uma importância crítica (Alberth et al., 2006).

Ansari, Shirzadi e Elahi (2015) realizaram um estudo com uma amostra de 87 pacientes oncológicos pediátricos. Mais de metade dos participantes (62) apresentaram infeções orais, sendo que a infeção fúngica mais frequente foi a Candidíase (92,1%), presente em 59 indivíduos.

### 5.3 Xerostomia

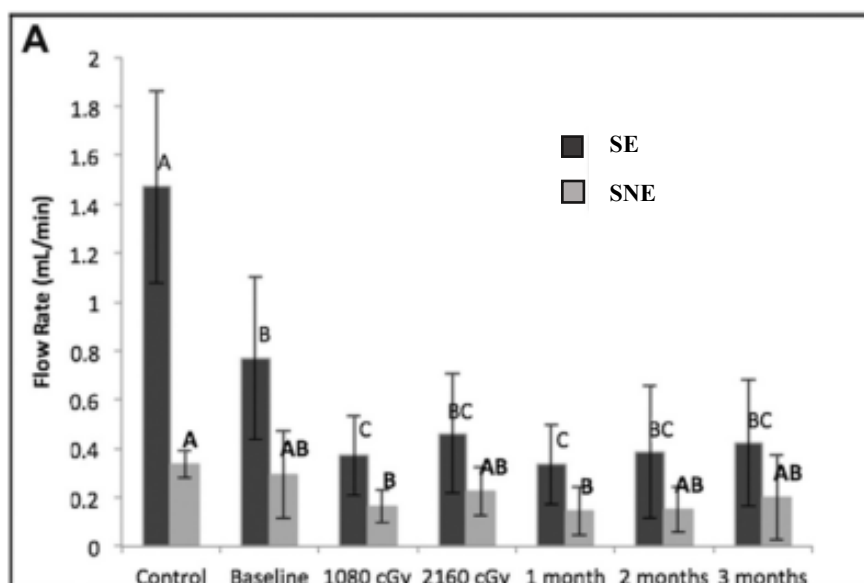
Os pacientes sob tratamento antineoplásico desenvolvem frequentemente xerostomia, transitória ou permanente (sintoma subjetivo de boca seca), e hipossalivação/hiposialia (redução objetiva do fluxo salivar). A xerostomia pode agravar a inflamação dos tecidos, aumentar o risco de infecções, favorecer a formação de cárie dentária, dificultar a mastigação, deglutição e até a fala (Belfield et al., 2003; Wong, 2014; Lalla et al., 2008).

A xerostomia ocorre devido a alterações nas glândulas salivares, causando mudanças qualitativas e quantitativas no fluxo salivar. Isto deve-se à indução de fibrose pela radioterapia, degeneração das gorduras, degeneração dos ácinos e necrose das glândulas salivares. Estas mudanças alteram o Ph da saliva, acidificando-o, ocorrendo assim uma mudança na flora bacteriana, de gram-positivo para gram-negativo, aumento o risco de infecções (Emídio et al., 2010).

Os danos causados pela quimioterapia são geralmente transitórios, normalmente revertidos em 48 horas. Já os danos causados pela terapia com radiação na cabeça e no pescoço são permanentes, embora alguns pacientes consigam recuperar alguma função salivar passados 4-12 meses sem radioterapia. O prognóstico é melhor em pacientes cuja radiação não envolveu diretamente as glândulas parótidas (Belfield et al., 2003).

Marangoni-Lopes, Rodrigues, Mendonça e Santos (2016) estudaram as alterações salivares induzidas pela radioterapia em crianças com linfoma de Hodgkin. Estas crianças tinham sido previamente sujeitas a tratamento com QT. O grupo de estudo e o grupo de controlo foram sujeitos a uma recolha inicial de saliva estimulada (SE) e de saliva não estimulada (SNE). Outras recolhas de SE e SNE foram efetuadas no grupo de estudo em cinco momentos: após exposição a radiação de 1080 cGy, 2160 cGy e um, dois e três meses após o término da radioterapia.





**Figura 3.** Médias e desvio padrão das taxas de fluxo salivar estimulado e não estimulado. Adaptado de Marangoni-Lopes (2016)

Na amostra inicial, os valores do fluxo salivar (FS) não estimulado encontravam-se dentro da média, mostrando que, antes da radioterapia, os indivíduos do grupo experimental apresentavam valores semelhantes aos do grupo de controlo. Nesta mesma amostra inicial, as crianças com linfoma de Hodgkin apresentaram valor inferiores de FS estimulado, comparativamente ao grupo de controlo. Embora a recolha das amostras tenha sido efetuada 33 dias após a quimioterapia, esta redução pode ter sido causada pelos agentes químicos.

O FS não estimulado apresentou valores significativamente mais baixos no grupo de estudo aquando a aplicação de 1080 cGy e um mês após a radioterapia. Os valores do FS estimulado apresentaram valores significativamente inferiores, comparativamente à amostra inicial, após a aplicação de 1080 cGy e um mês depois da terapia. Estes resultados demonstram o efeito nocivo da radiação na função salivar. Um fluxo salivar reduzido mesmo após o término do tratamento deve-se à lenta taxa mitótica das células das glândulas salivares. As crianças sujeitas a radioterapia mostraram hipossalivação em todas as fases experimentais. No segundo e terceiro mês após a radioterapia, os valores de FS estimulado tornaram-se semelhantes aos valores da amostra inicial, sugerindo que a hipossalivação causada pela radiação pode ser reversível.

#### **5.4. Cárie e gengivite**

Nemeth e colaboradores (2013) estudaram os efeitos a longo prazo da quimioterapia na saúde oral. O grupo experimental foi constituído por 38 pacientes aos quais foram administrados fármacos citotóxicos entre os 31 meses e os 6 anos de idade. Foi reportado neste grupo um índice CPOD significativamente maior em relação ao grupo de controlo. A análise da saúde periodontal dos pacientes foi feita através do Índice de Higiene Oral Simplificado (IHO-S). Este índice foi desenvolvido por Green e Vermillion em 1964. Os valores do IHO-S foram significativamente mais altos no grupo de estudo.

No estudo de Avsar e colaboradores (2007) foram encontrados resultados semelhantes. No grupo dos sobreviventes de cancro infantil (SCI) apenas 18% dos indivíduos não apresentavam lesões de cárie enquanto que no grupo de controlo a percentagem de crianças sem cárie dentária foi 46%. As diferenças entre os índices CPOD destes grupos foram estatisticamente significativas. O estado periodontal foi avaliado através do índice de placa Silness e Loe (IP) e do índice Gengival (IG). O grupo SCI apresentou valores de IP e IG significativamente maiores.

Apesar dos pacientes oncológicos apresentarem uma maior prevalência de cárie dentária, esta não é uma consequência direta do tratamento oncológico. O impacto negativo dos fármacos antineoplásicos e da radiação na mucosa oral, alterações das glândulas salivares e uma higiene oral negligenciada são os principais fatores responsáveis pela maior incidência de cárie nestes pacientes. Um fluxo salivar reduzido induz mudanças no espectro bacteriano, favorecendo uma microflora cariogénica. Outra consequência da hipossalivação é o consumo excessivo de sumos e refrigerantes com açúcar, um fator de risco acrescido para o desenvolvimento de cárie (Avsar et al., 2007; Emídio et al., 2010; Lauritano & Petruzzi, 2012; Valéra et al., 2014).

Embora os valores de IP e IG apresentarem valores superiores nos grupos de pacientes oncológicos, este resultado não se deve à Quimioterapia, mas sim a um conjunto de fatores como uma higiene oral precária, alterações da flora oral e ser um período de dentição mista (Avsar et al., 2007).

## 5.5. Disgeusia

O termo disgeusia é comumente usado para indicar uma alteração na percepção do paladar. As estruturas anatómicas responsáveis pelo paladar são as papilas gustativas. Podem ser distinguidas quatro categorias de sabores: doce, salgado, amargo e ácido. (Maes et al., 2002).

A DECH, radioterapia, quimioterapia são frequentemente associadas à etiologia da disgeusia (Epstein et al., 2012; Valéra et al., 2014). A radiação danifica as células das papilas gustativas e promove mudanças no fluxo salivar e na viscosidade da saliva. Os receptores do paladar têm uma grande taxa de divisão celular podendo também ser afetados pelos agentes químico terapêuticos. Os fármacos antineoplásicos associados às alterações do paladar são: cisplatina, carboplatina, ciclofosfamida, doxorubicina, 5-fluorouracilo e metotrexato. Um sabor metálico ou químico também pode ser causado pela difusão destes fármacos para a cavidade oral (Valéra et al., 2014).

A disgeusia diminui significativamente a qualidade de vida do doente oncológico, podendo provocar alterações no apetite comprometendo a nutrição. É frequentemente reversível, porém pode persistir para lá de 1 ano, particularmente quando doses altas de radiação são aplicadas (Wong, 2014).

Esta alteração do paladar apresenta o seu pico de aparecimento cerca de três a quatro semanas após do início do tratamento com radiação e pode ser precipitada a partir de doses baixas de 30 Gy (Irvine, Dwivedi, Nutting, & Harrington, 2014).

Majorana e colaboradores (2015) estudaram as alterações do paladar em crianças submetidas a transplante de células hematopoéticas. Numa amostra de 51 crianças a avaliação do paladar foi realizada através da identificação dos limiares gustativos, a concentração mínima na qual a sensibilidade gustativa de um alimento ou substância pode ser identificada/percebida. Esta identificação foi realizada para os quatro sabores (salgado, doce, amargo, ácido) e em três momentos: antes da terapia de condicionamento para TCH (T0), durante a terapia de condicionamento (T1) e 3 e 6 meses após o TCH (T2). Estes autores registaram uma diferença significativa entre T0 e T1 assim como entre T1 e T2. Isto significa que durante a quimioterapia de condicionamento houve uma diminuição na percepção dos quatro sabores, mas que após o THC houve um restabelecimento dos mesmos. Estes resultados podem dever-se à interferência dos

fármacos citotóxicos no *turnover* dos recetores gustativos. Os químicos usados na quimioterapia interferem com a atividade mitótica. As células dos recetores gustativos proliferam rapidamente, porém a sua renovação é impedida pelos fármacos antineoplásicos enquanto eles permanecerem ativos, podendo então ocorrer desordens no paladar. Após o término da quimioterapia, uma grande quantidade de células sofre renovação e ocorrem novos contactos com as fibras nervosas. Isto pode explicar as melhorias na percepção do paladar seis meses após o TCH (Majorana et al., 2015; Wall & Gabriel, 1983).

### **5.6. Trismo**

O trismo é caracterizado por uma limitação na abertura da boca. No paciente oncológico ocorre como resultado de edema, destruição celular e fibrose do tecido muscular induzidos pela radiação, sendo também uma queixa comum depois de uma cirurgia oral (Emídio et al., 2010).

Foi reportado que entre 5-38% dos pacientes com cancro da cabeça e do pescoço desenvolvem trismo após a radioterapia. A radioterapia pode causar fibrose do músculo, perda de crescimento ósseo devido a osteonecrose e ainda um desenvolvimento incompleto, resultando numa disfunção dos maxilares. Após uma cirurgia de ressecção da maxila ou da mandíbula pode ocorrer fibrose e contração da cicatriz o que vai restringir a abertura do paciente (Shires & Chow, 2014; Wong, 2014).

### **5.7. Alterações do desenvolvimento dentário**

As alterações dentárias estão entre os efeitos mais comuns do tratamento antineoplásico a longo prazo. Estas alterações podem levar a sequelas na anatomia, função, estética, podendo causar má oclusão e afetar o desenvolvimento facial para além do impacto que causam na qualidade de vida do paciente (Carrillo & Naha, 2014).

Estas alterações dependem de vários fatores como:

- Idade do paciente no momento do diagnóstico
- Esquema terapêutico escolhido
- Tipo de fármacos usado na quimioterapia
- Dosagem

- Área irradiada

(Carrillo et al., 2014; Valéra et al., 2014)

As alterações dentárias mais frequentemente encontradas são:

- Hipodontia
- Alterações no desenvolvimento da raiz
- Microdontia
- Hipoplasia do esmalte
- Taurodontismo
- Supranumerários

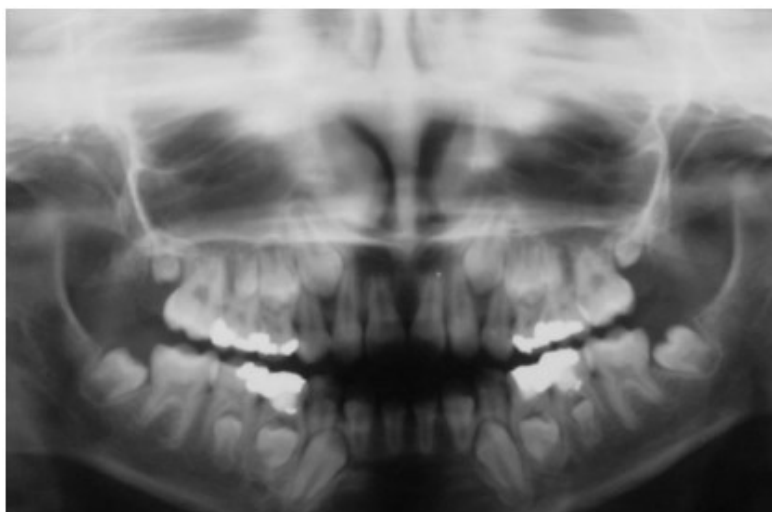
(Avsar et al., 2007; Lauritano & Petruzzi, 2012; Maciel, Castro Jr, Brunetto, Leone, & Silveira, 2009; Nemeth, Hermann, Kivovics, & Garami, 2013)

Num estudo desenvolvido em 2013, por Nemeth e colaboradores, foram estudados os efeitos a longo prazo da QT em pacientes aos quais foram administrados fármacos citotóxicos entre os 31 meses e os 6 anos de idade. O distúrbio mais encontrado foi a malformação de raiz, em 52,6% dos pacientes. A agenésia foi a segunda alteração mais reportada (47,4%) seguida da microdontia (31,6%).

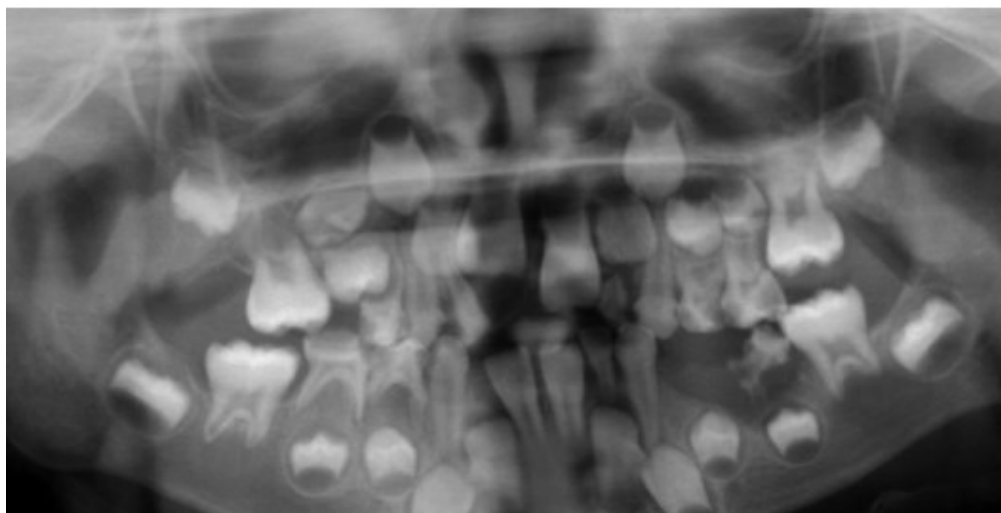
Tratamentos intensivos e repetitivos durante a formação inicial do tecido duro podem originar hipodontia, ausência de um ou mais dentes. Os efeitos do tratamento nos dentes que se encontram em estados de desenvolvimento mais avançados, são caracterizados por distúrbios no desenvolvimento das raízes (Carrillo et al., 2007).

Vários estudos demonstraram uma relação direta entre a severidade e a prevalência das alterações dentárias com a idade do diagnóstico, estando esta relacionada com a fase da odontogênese. Crianças que receberam tratamento antes dos 5 anos de idade têm tendência a desenvolver as alterações dentárias mais severas, sugerindo que os dentes imaturos apresentam um maior risco de desenvolver estas alterações do que os dentes permanentes/maturos (Carrillo et al., 2014; Maciel et al., 2009).

No estudo de Tanaka, Kamata e Yanagisawa (2017), em 22 de 26 pacientes com alterações dentárias, a idade do paciente no momento do tratamento coincidiu com o período de formação do dente afetado. Todos os pacientes que apresentaram anormalidades na raiz, estavam incluídos no grupo de pacientes que recebeu tratamento com 4 ou mais anos de idade. Isto sugere que pacientes tratados em idades mais precoces vão provavelmente desenvolver hipodontia ou microdontia, enquanto que os pacientes que recebem tratamento mais tarde têm uma maior probabilidade de desenvolver anormalidades na raiz (Tanaka et al., 2017).



**Figura 4.** Ortopantomografia de um paciente diagnosticado com cancro aos dois anos de idade; Recebeu tratamento com quimioterapia e radiação; Microdontia dos pré-molares do terceiro quadrante e dos segundos molares permanentes. Adaptado de (Carrillo et al., 2007)



**Figura 5.** Ortopantomografia de uma criança diagnosticada com Linfoma de Hodgkin aos quatro anos; Desenvolvimento da raiz interrompido, raízes curtas em forma de V nos primeiros molares. Adaptado de (Avsar et al., 2007)

No estudo de Maciel e colaboradores (2009) observou-se uma maior ocorrência de anomalias dentárias em crianças com menos de 5 anos de idade no momento do diagnóstico. O grupo de crianças que apresentou um maior número de alterações dentárias foi o grupo que recebeu tratamento com quimioterapia, radioterapia e transplante de medula óssea. O grupo que apresentou um menor número de alterações foi o grupo que só recebeu tratamento com quimioterapia. As alterações mais severas foram encontradas em pacientes com idade inferior a 5 anos quando iniciaram o tratamento (Maciel et al., 2009).

### **5.8. Osteorradionecrose**

A osteorradionecrose (ORN) é uma das complicações mais severas da radioterapia. Ocorre mais frequentemente na mandíbula, provavelmente devido à ótima vascularização da maxila. O termo ORN é usado para descrever a perda de mucosa oral e exposição de osso necrótico por um período superior a 3 meses. É definida como uma sequência de radiação, formação de tecido hipovascular-hipocelular-hipóxico e ruptura da mucosa induzido por trauma ou espontâneo, levando a uma ferida não cicatrizante (Curi & Dib, 1997).

Este processo está normalmente associado a sinais e sintomas intra e extra orais como:

- Fístula
- Trismos
- Dor
- Dificuldade em mastigar
- Fraturas patológicas
- Infecções locais
- Secreções purulentas

(Emídio et al., 2010; Shetty et al., 2005)

A cavidade oral pode apresentar um mau odor devido à acumulação de detritos junto à zona do defeito e à exposição do osso aos fluídos orais. O osso exposto está normalmente coberto por um coágulo de superfície amarela-acinzentada, facilmente

destacável, revelando uma camada avascular amarela-acastanhada. A mucosa que rodeia a lesão óssea apresenta frequentemente bordos ulcerados (Shetty et al., 2005).

Os fatores predisponentes da ORN incluem:

- Higiene oral fraca
- Doença periodontal
- Abscessos dento-alveolares
- Cáries extensas
- Localização anatômica do tumor
- Dose de radioterapia aplicada
- Cirurgia dento-alveolar durante ou após o tratamento com radioterapia

(Emídio et al., 2010; Grimaldi et al., 2005)

Curi e colaboradores (1997) realizaram um estudo retrospectivo em 104 pacientes oncológicos que receberam tratamento com radiação e desenvolveram ORN nos maxilares. A localização mais afetada foi a mandíbula (99 casos, 95,2%), seguida da maxila (5 casos, 4,8%). A ORN induzida por trauma foi reportada em 93 casos (89,4%) e a ORN espontânea apresentou-se em apenas 11 casos (10,6%).

Uma cura completa e resolução dos sinais e sintomas foi observada em apenas 42,3% dos indivíduos. Um processo de ORN agudo e progressivo foi reportado em 25,1% dos pacientes levando a fratura patológica em 9,6%. Os restantes pacientes apresentaram uma ORN crónica e estável.

O modo de aplicação da radiação, a dose de radiação total e a dose diária são todos fatores relacionados com a severidade da ORN. A ORN mostrou-se mais prevalente nos pacientes que receberam doses mais elevadas de radiação. Estes resultados mostram uma relação positiva entre o risco de ORN e a dose de radiação aplicada.



## 6. O papel dos cuidados orais prévios à terapêutica oncológica

A quimioterapia ou radioterapia como tratamento antineoplásico ou como preparação para transplante de medula óssea podem causar muitas complicações agudas e a longo prazo na cavidade oral. É imperativo que o Médico Dentista esteja familiarizado com a história médica do paciente assim como com as manifestações orais que possam surgir (AAPD, 2013).

A prevenção e tratamento de doenças orais pré-existentes ou concomitantes é essencial para minimizar complicações futuras. A criança e os pais devem ser educados para a importância de manter uma boa higiene oral e também para as possíveis sequelas derivadas do tratamento que se podem manifestar na cavidade oral. Antes de iniciar a terapêutica oncológica é importante que todos os pacientes passem por uma avaliação oro facial, com o objetivo de identificar, estabilizar ou eliminar potenciais focos de infecção ou irritantes locais. O Médico Oncologista deve ser informado acerca do estado de saúde oral do paciente e o plano de tratamento oral deve ser discutido com este (AAPD, 2013; Valéra et al., 2014) .

A avaliação inicial do paciente inclui:

- Revisão da história clínica da criança
- Avaliação do estado hematológico atual
- Avaliação do protocolo químico/radio terapêutico proposto
- Medicação e alergias
- Exame completo da cabeça, pescoço e cavidade oral, incluindo raio-x panorâmico e *bitewings*

(Padmini et al., 2014)

A fim de minimizar o risco de complicações orais, podem ser aplicadas várias estratégias de prevenção antes de se iniciar a terapia oncológica:

- Manutenção de uma boa higiene oral - escovar os dentes 2/3 vezes por dia utilizando uma escova suave
- Uso de fio dentário
- Pacientes com uma higiene oral fraca ou com doença periodontal podem recorrer ao uso diário de colutórios de clorexidina até haver melhorias nos tecidos ou até ao início do desenvolvimento de mucosite

- Massajar as gengivas após a escovagem pode ajudar a reduzir hemorragias
- Crianças com contagem de plaquetas entre 20 000 – 50 000/mm<sup>3</sup> devem usar uma escovagem de dentes suave
- Crianças com contagem de plaquetas < 20 000/mm<sup>3</sup> devem usar esponjas ou uma compressa húmida para a higienização dos dentes e das gengivas
- Uso de pasta de dentes fluoretada, suplementos de flúor se indicado e aplicação de vernizes de fluor em pacientes com alto risco de cárie e/ou com xerostomia
- Incentivar a uma dieta não cariogénica, informando sobre os tipos de alimentos que devem ser evitados: alimentos pegajosos e com teor em açúcar/sucrose
- Aplicação de selantes de fissura
- Redução da radiação nos tecidos orais saudáveis: discutir opções com o radiologista e Médico Oncologista, técnicas como a radioterapia de conformação tridimensional, intensidade modulada e uso concomitante de citoprotetores

(AAPD, 2013; Padmini et al., 2014; Valéra et al., 2014)

Todos os tratamentos dentários devem ser idealmente concluídos antes da terapia oncológica ser iniciada. Quando isto não é possível, o tratamento de infeções, exodontias, cuidados periodontais e eliminação de fontes de irritação de tecidos têm prioridade sobre o tratamento de lesões de cárie, tratamento endodôntico e substituição de restaurações. O risco de infeção pulpar e a sintomatologia dolorosa determinam quais lesões cariosas que devem ser tratadas em primeiro lugar. Cáries dentárias de pequena extensão podem ser abordadas com aplicações de flúor ou aplicação de selantes (AAPD, 2013).

Dentes com tratamento endodôntico devem ser monitorizados periodicamente para assim controlar possíveis sinais de reabsorção interna ou infeções periapicais. Dentes permanentes sintomáticos não vitais devem passar pelo tratamento endodôntico pelo menos uma semana antes do início do tratamento oncológico. Se não for possível, a extração está indicada. A extração também é o tratamento de escolha quando não é possível realizar o tratamento endodôntico numa única consulta. Nesses casos, a extração deve ser seguida de terapia antibiótica durante uma semana (penicilina ou clindamicina). O tratamento endodôntico de dentes permanentes assintomáticos pode ser adiado até o estado hematológico do paciente estar estável (AAPD, 2013; Valéra et al., 2014). O

tratamento endodôntico em dentes decíduos não é recomendado, devendo ser efetuada a extração do mesmo, minimizando assim o risco de complicações orais e sistêmicas (Xavier & Hegde, 2010).

As extrações necessárias devem ser idealmente efetuadas duas a três semanas antes do tratamento para que ocorra uma cicatrização adequada. Em casos de infecção associada ao dente deve ser administrado um antibiótico durante uma semana (AAPD, 2013; Valéra et al., 2014; Lowal et al., 2015). Os molares parcialmente erupcionados podem tornar-se um foco de infecção devido à pericoronarite, sendo por isso recomendada a excisão da porção coronal da gengiva (Xavier et al., 2010).

Todos os procedimentos cirúrgicos devem ser o mais atraumáticos possíveis. Para extrações simples é aconselhável uma contagem de plaquetas mínima de 50.000/mm<sup>3</sup>, enquanto que para cirurgias mais invasivas (dentes impactados) é requerido um número mínimo de 100.000/mm<sup>3</sup> (Padmini et al., 2014)

Para minimizar o risco de desenvolver ORN e osteonecrose causada por bifosfonatos, os pacientes que vão receber radiação nos maxilares ou tratamento com bifosfonatos como parte da terapia oncológica, devem completar todos os procedimentos cirúrgicos orais previamente à implementação destas medidas (AAPD, 2013).

### 6.1 Considerações Hematológicas

- Contagem absoluta de neutrófilos (ANC) > 2,000/mm<sup>3</sup> não há necessidade de profilaxia antibiótica
- ANC 1,000-2,000/mm<sup>3</sup>: pode ser necessária cobertura antibiótica, dependendo do estado de saúde do paciente e dos procedimentos planeados; em caso de presença de infecção está indicada uma antibioterapia mais agressiva que deve ser discutida com a equipa médica
- ANC < 1,000/mm<sup>3</sup>: os tratamentos dentários devem ser adiados até os valores de ANC aumentarem; em caso de emergência dentária, a profilaxia antibiótica deve ser discutida com a equipa médica. Pode haver necessidade de realizar as intervenções dentárias em meio hospitalar
- Contagem de plaquetas (CP) > 75,000/mm<sup>3</sup>: não há necessidade de medidas de suporte adicional

- CP 40,000-75,000/mm<sup>3</sup>: pode ser necessária uma transfusão de plaquetas 24h prévias e após o procedimento operatório; a gestão da hemorragia pode incluir suturas e agentes hemostáticos
- CP <40,000/mm<sup>3</sup>: adiar tratamento; em casos de emergências dentárias devem ser discutidas medidas de suporte com o médico do paciente (transfusão de plaquetas, controlo de hemorragia, admissão e cuidados hospitalares) antes de prosseguir;

(AAPD, 2013; Padmini et al., 2014; Valéra et al., 2014)

## 7. Cuidados orais durante a terapêutica oncológica

Os cuidados orais durante os períodos de imunossupressão têm como objetivo:

- Manter um estado ótimo saúde oral durante o tratamento oncológico
- Gerir possíveis efeitos secundários
- Reforçar a importância de manter uma boa higiene oral para assim minimizar os problemas orais e desconforto durante o tratamento

(Padmini et al., 2014)

### 7.1. Tratamento da Mucosite oral

Presentemente não há nenhum fármaco que trate eficazmente a mucosite.

Contudo, os sintomas dolorosos podem ser controlados e o desconforto oral aliviado, melhorando assim a qualidade de vida do paciente (Lalla et al., 2008; Valéra et al., 2014).

O tratamento da mucosite passa pelos cuidados paliativos dos sintomas, sendo que as recomendações mais comuns passam por:

- Boa higiene oral
- Gestão da sintomatologia dolorosa
  - Analgésicos tópicos (benzidamina)
  - Anestésicos tópicos (solução de lidocaína)
  - Opióides (em casos de mucosite severa)
- Bochechos com soluções salinas ou de bicarbonato de sódio (4/6 vezes/dia)
- Agentes de revestimento da mucosa
- Fator de crescimento queratinócitos humanos (KGF-1; Palifermina)
- Crioterapia
- Terapia com laser de baixa intensidade

(AAPD., 2013; Lalla et al., 2008; Lowal et al., 2015; Valéra et al., 2014)

Embora a clorexidina apresente a capacidade de reduzir a colonização bacteriana e ser eficaz em casos de gengivite, as diretrizes mais recentes não suportam o uso desta na prevenção ou tratamento da mucosite oral (Schubert et al., 2016; Lalla et al., 2014).

A *Multinational Association of Supportive Care in Cancer* e a *International Society of Oral Oncology* (MASCC/ISOO) (2014) desenvolveram uma revisão sistemática sobre a prevenção da mucosite oral secundária ao tratamento oncológico. Estas *guidelines* suportam a prevenção da mucosite oral através de:

- Crioterapia oral em pacientes que estão a receber Quimioterapia com o agente 5-fluorouracilo (30 minutos prévios à administração dos fármacos antineoplásicos);
- Fator de crescimento dos queratinócitos humanos (KGF-1; Palifermina); uma dose diária de 60µg/Kg durante os 3 dias prévios ao início do tratamento condicionante para TCH e durante 3 dias após transplante em pacientes que estão a receber altas doses de quimioterapia e irradiação corporal total, seguido de TCH para tratamento de neoplasias hematológicas;
- Terapia com laser de baixa intensidade em pacientes que estão a receber condicionamento para TCH com doses elevadas de quimioterapia, com ou sem irradiação corporal total;
- Controlo da analgesia através de morfina nos pacientes sujeitos a TCH;
- Em pacientes sujeitos a radioterapia da cabeça e do pescoço, sem quimioterapia concomitante, recomenda-se o uso de bochechos com benzydamina

(Lalla et al., 2014)

A técnica da crioterapia oral tem apresentado bons resultados na redução da mucosite causada pelos agentes químicos antineoplásicos. O paciente é instruído a colocar gelo na cavidade oral alguns minutos antes do tratamento ter início, causando assim vasoconstrição e reduzindo aparentemente a distribuição dos agentes químicos nos tecidos da mucosa oral (Lalla et al., 2008; Schubert et al., 2016).

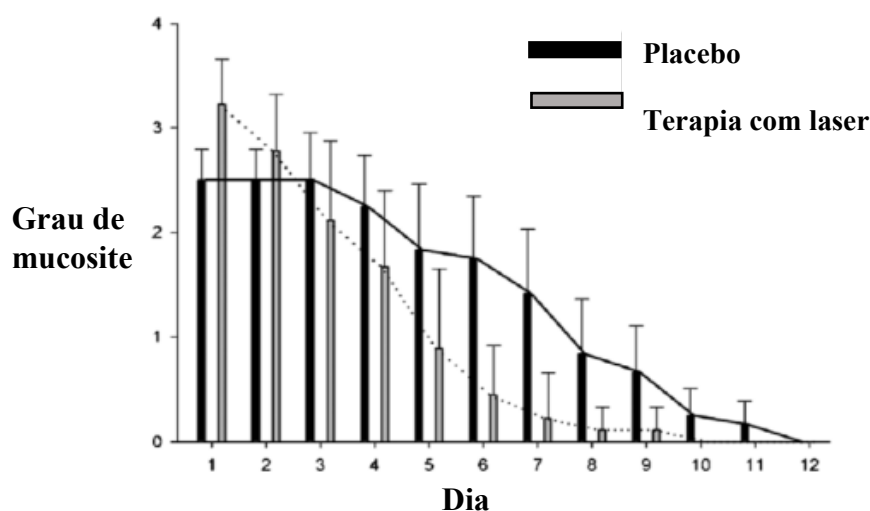
O uso de palifermina é recomendado na prevenção da mucosite oral associada a TCH e a crioterapia oral como medida profilática e tratamento da mucosite oral (AAPD, 2013).

Spielberger e colabores (2004) estudaram e compararam o efeito da palifermina com um placebo no desenvolvimento de mucosite oral em pacientes com cancros hematológicos. A palifermina e o placebo foram administrados a 212 pacientes (106/106) durante os 3 dias prévios à terapia de condicionamento (radioterapia e quimioterapia) e após o TCH. A avaliação da mucosite oral foi realizada durante 28 dias após o TCH. A

incidência de mucosite oral grau 3 ou 4 (OMS) mostrou-se significativamente inferior no grupo que recebeu palifermina, 63%. No grupo que recebeu o placebo apresentou uma incidência de 98%. A duração média da mucosite foi de 6 dias no grupo experimental e de 9 dias no grupo de controlo. A palifermina mostrou-se assim eficaz na redução da severidade e da duração da mucosite oral.

O uso de um laser de baixa intensidade é uma abordagem terapêutica que se tem revelado eficaz no alívio da dor assim como na redução da severidade e duração da mucosite oral. O tratamento com laser estimula a capacidade de regeneração dos tecidos, isto acontece devido à libertação de fatores de crescimento assim como à ativação dos fibroblastos e de células endoteliais (Eduardo et al., 2014). Numa investigação desenvolvida pelos mesmos autores, foi estudada a eficácia da combinação da Crioterapia e do tratamento com laser de baixa potência no tratamento da mucosite oral. Numa amostra de 104 pacientes, 77 foram sujeitos a estas duas terapêuticas. Os pacientes que receberam a combinação crioterapia/laser apresentaram uma maior frequência de mucosite grau-1 (OMS) enquanto que as apresentações mais severas de mucosite, grau-3 e 4, manifestaram-se apenas no grupo de controlo. A combinação da crioterapia com a terapia de laser mostrou-se eficaz na redução da severidade da mucosite oral.

Kuhn, Porto, Miraglia e Brunetto (2009) estudaram a eficácia da terapia de laser infravermelho de baixa intensidade na mucosite oral induzida pela quimioterapia. Numa amostra de 21 pacientes pediátricos em tratamento químico terapêutico e que manifestavam sinais de mucosite oral, 9 receberam terapia de laser durante cinco dias enquanto que os restantes 12 elementos receberam um placebo.



**Figura 7.** Grau de mucosite oral desde o início da terapia com laser ou placebo até à cicatrização total das lesões. Adaptado de (Kuhn et al., 2009)

A aplicação do laser foi bem tolerada e não foram atribuídos efeitos secundários adversos ao seu uso. O pavimento da boca e as faces ventral e lateral da língua foram as localizações mais frequentemente afetadas. Verificou-se um declínio progressivo na severidade da MO e uma completação resolução das lesões em todos os pacientes. Porém, no sétimo dia, 1/9 pacientes do grupo que recebeu terapia com laser e 9/12 pacientes do grupo do placebo ainda apresentavam MO. A média de duração da MO foi de 5,8 dias no grupo do laser e de 8,9 dias no grupo do placebo. Estes resultados mostram que a terapia com laser de baixa intensidade reduz significativamente a duração da MO induzida pela quimioterapia.

A Revisão Sistemática e Meta-análise de Oberoi, Netto, Beyene, Treister e Sung (2014) corrobora os resultados do estudo de Kuhn e colaboradores (2009). Este estudo conclui que o uso desta terapia reduz a duração da MO assim como diminui o risco de desenvolver um grau mais severo de MO. Estes autores concluíram também que a terapia com laser de baixa intensidade diminui o risco de dor severa e a necessidade de administração de analgésicos opióides.



## 7.2 Tratamento de Infecções Fúngicas

Os tratamentos locais são a terapia de primeira linha recomendada para as manifestações mais leves de candidíase oral. O uso de Clotrimazol e/ou de Nistatina (suspensão oral/pastilhas) são o tratamento de primeira escolha. Em casos mais severos de infecção disseminada, deve optar-se por uma terapia sistêmica com Fluconazol, Itraconazol ou Cetoconazol ou anfotericina-B durante 7-14 dias (Belfield et al., 2004; Lalla et al., 2010; Lowal et al., 2015; Schubert et al., 2016; Valéra et al., 2014).

Segundo a American Academy of Pediatric Dentistry (2013) a nistatina não é eficaz na prevenção e/ou tratamento de infecções fúngicas.

As terapias de prevenção para a candidíase oral não são recomendadas nos pacientes pediátricos (AAPD, 2013; Glenney et al., 2010).

## 7.3 Tratamento de Infecções Virais

No tratamento das infecções virais pelo Herpes simplex-1 é recomendado o uso de um antivírico tópico como o Aciclovir (Belfield et al., 2004; Lowal et al., 2015; Valéra et al., 2014). Se estas infecções não forem prontamente tratadas e controladas, para além da dor e das lesões dos tecidos da cavidade oral, a infecção podem disseminar causando sequelas sistêmicas (Schubert et al., 2016). Em caso de infecção severa, é prescrito Aciclovir sistêmico pelo Médico Pediatra (Lowal et al., 2015).

## 7.4 Tratamento da Xerostomia

A gestão da xerostomia passa por vários cuidados paliativos (AAPD, 2013).

Quando a capacidade de secreção residual está presente, é aconselhada a estimulação das glândulas salivares através de estímulos mecânicos e gustativos, por exemplo, usando pastilhas elásticas, sem açúcar (Amerongen & Veerman, 2002). Segundo as *guidelines* da AAPD (2013) a estimulação do fluxo salivar com fármacos colinérgicos não é aprovada em crianças.

A hidratação da cavidade oral deve ser promovida através da frequente ingestão de água, recorrendo a soluções salinas (0,9% NaCl) ou de bicarbonato de sódio. O uso de substitutos salivares também é recomendado (Amerongen et al., 2002; Epstein et al.,

2012). O leite pode funcionar como um útil substituto salivar, hidrata e lubrifica a mucosa e apresenta capacidade tampão (Wong, 2014).

Devido ao risco de cárie aumentado nestes pacientes devem ser criadas estratégias para minimizar a formação e acumulação de placa dentária e providenciar uma remineralização do esmalte dentário através da aplicação tópica de flúor (Emídio et al., 2010).

Um bom aconselhamento nutricional também desempenha um papel importante na gestão da xerostomia. É importante manter uma dieta com baixo teor de sacarose e evitar refrigerantes e snacks com alto teor em açúcar entre as refeições. Recomenda-se o consumo regular de frutas frescas, pouco ácidas. O consumo de alimentos duros, ácidos e picantes pode facilmente danificar a mucosa, devendo por isso ser evitados (Amerongen et al., 2002; Epstein et al., 2012).

## **7.5 Tratamento da Disgeusia**

A abordagem da disgeusia começa com a identificação e tratamento das causas reversíveis como a xerostomia, mucosite, infeções orais e com o reforço para a manutenção de uma boa higiene oral (Epstein et al., 2012).

Várias estratégias são sugeridas para o tratamento da disgeusia: suplementos de zinco, amifostina, suplementos de vitamina D e aconselhamento nutricional (Murtaza, Hichami, Khan, & Ghiringhelli, 2017; Wong, 2014).

A amifostina é um agente citoprotetor que tem sido estudado na prevenção e gestão da disgeusia. Este composto protege os tecidos dos danos oxidativos induzidos pela terapia oncológica removendo os radicais livres produzidos pela quimioterapia e radioterapia. Também desempenha um papel na proteção das glândulas salivares, conduzindo assim a melhorias da xerostomia (Hovan et al., 2010; Murtaza et al., 2017).

O zinco é um micronutriente que desempenha um papel importante da perceção dos sabores (Murtaza et al., 2017). A sua função específica na perceção dos sabores é desconhecida, porém este é um cofator conhecido da Fosfatase Alcalina, uma enzima bastante abundante nas membranas das papilas gustativas. O zinco também desempenha um papel na conformação das proteínas envolvidas na regulação dos poros gustativos (Hovan et al., 2010).

No estudo de Heckmann e colaboradores (2005) foi avaliada a eficácia do Gluconato de Zinco em pacientes com disgeusia. Numa amostra de 50 indivíduos com disgeusia, 26 pacientes receberam diariamente um comprimido de Gluconato de Zinco e 24 receberam um placebo, durante um período de 3 meses. No grupo dos pacientes que receberam Gluconato de Zinco, 13 deles (50%) apresentaram melhorias na percepção do paladar e reportaram também uma disgeusia menos severa. No grupo de pacientes que recebeu um placebo apenas 6 (5%) apresentaram melhorias. Estes resultados sugerem que a aplicação de suplementos de zinco pode ser benéfica na abordagem das alterações do paladar.

Contudo, Hovan e colaboradores (2010) conduziram uma revisão sistemática acerca da disgeusia induzida pelas terapêuticas oncológicas e segundo estes autores as tentativas de prevenção da disgeusia recorrendo a suplementos de zinco ou amifostina apresentam benefícios limitados. Dentro da literatura revisada, parece não existir um método previsível de prevenção e/ou tratamento da disgeusia.

Um bom aconselhamento nutricional pode melhorar a qualidade de vida do paciente. Os nutricionistas aconselham a ingestão de muitos líquidos durante as refeições, dissolvendo assim os componentes do sabor e facilitando a sua translocação para os poros gustativos. Os alimentos devem ser mastigados lentamente para haver uma maior libertação de sabores e estimular a formação de saliva (Wong, 2014). Os pais devem ser aconselhados a aumentar o sabor/tempero dos alimentos e a manter uma alimentação diversificada (Epstein et al., 2012).

## 7.6 Tratamento do Trismo

Os pacientes que receberam terapia com radiação da cabeça e do pescoço apresentam risco de desenvolver trismo. Assim sendo é aconselhada a execução de exercícios de alongamento diários/fisioterapia antes e durante a radioterapia (Shetty et al., 2005).

Para além da fisioterapia podem ser consideradas outras estratégias como:

- Analgésicos
- Anti-inflamatórios
- Relaxantes musculares
- Outras estratégias para o controlo da dor

(AAPD, 2013; Emídio et al., 2010)

## 7.7 Tratamento da Osteorradionecrose

A gestão da ORN tem como objetivo o alívio da dor, controlo da infeção dos tecidos moles e do osso e prevenção da progressão da necrose óssea (Padmini et al., 2014).

O tratamento da osteorradionecrose continua a ser um desafio. São adotadas abordagens conservativas como o desbridamento e limpeza com soluções antimicrobianas cirúrgicas, administração de antibiótico e cirurgia (Tabela 2) (Grimaldi et al., 2005).

**Tabela 2** - Classificação e tratamento da osteonecrose dos maxilares. Adaptado de (López, Esteve, & Pérez, 2011)

Estádio	Manifestações clínicas	Tratamento
Estádio 1	Osso necrótico exposto ou pequena ulceração oral sem exposição de osso necrótico, sem sintomas	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bochechos com clorohexidina 0,12%</li> <li>▪ Vigiar</li> </ul>
Estádio 2 A	Osso necrótico exposto ou uma pequena fistula sem exposição de osso necrótico, com sintomas controlados com tratamento médico	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Clorohexidina 0,12%</li> <li>▪ Antibiótico</li> <li>▪ Analgésicos</li> <li>▪ Vigiar</li> </ul>
Estádio 2 B	Osso necrótico exposto ou uma pequena fistula sem exposição de osso necrótico, com sintomas não controlados com tratamento médico	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Clorohexidina 0,12%</li> <li>▪ Antibiótico</li> <li>▪ Analgésicos</li> <li>▪ Vigiar</li> <li>▪ Remoção cirúrgica da zona óssea necrótica</li> </ul>
Estádio 3	Fraturas da mandíbula, fistula, osteólise do bordo inferior	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Clorohexidina 0,12%</li> <li>▪ Antibiótico</li> <li>▪ Analgésicos</li> <li>▪ Vigiar</li> <li>▪ Cirurgia para ressecção do osso</li> </ul>

A oxigenoterapia hiperbárica (OHB) é outra abordagem conservadora no tratamento e prevenção da ORN. Esta técnica consiste na administração sistémica de oxigénio sob alta pressão atmosférica. O oxigénio ajuda na revascularização do tecido

afetado, estimulando a angiogénese, fibroplasia e a neovascularização. Esta terapia também é usada para limitar a remoção cirúrgica de osso não viável, para melhorar a cicatrização da ferida cirúrgica e para preparar os tecidos para a reconstrução (Shetty et al., 2005).

Em 1996, Ashamalla, Thom e Goldwein estudaram os efeitos da terapia com OHB em 10 pacientes pediátricos que tinham sido previamente sujeitos a tratamento com radiação. Esta terapia foi aplicada em 6 pacientes como medida profilática prévia a intervenções dentárias (extrações dentárias, tratamento endodôntico, coronoidectomias bilaterais para anquilose mandibular). A aplicação terapêutica com OHB foi administrada em 4 pacientes, 3 deles após resseção cirúrgica devido a ORN.

Nos 4 pacientes que foram sujeitos a extrações dentárias verificou-se uma cicatrização completa e a coronoidectomia foi bem-sucedida. No grupo terapêutico foi alcançada um completo desaparecimento dos sinais e sintomas da osteorradionecrose.

Porém, a terapia com oxigénio hiperbárico está associada a vários efeitos secundários indesejáveis, incluindo danos induzidos pela pressão nos ouvidos, seios perinasais e pulmões. Pode ocorrer também um agravamento temporário na visão (miopia), claustrofobia e intoxicação por oxigénio. O uso desta terapia no tratamento da ORN é ainda um tema controverso (Fan et al., 2014).

## **7.8 Emergências dentárias**

Todas as emergências dentárias que surjam durante o tratamento oncológico devem apenas ser efetuadas após consultar o Médico Oncologista. Após 7-10 dias do início da terapia de indução, a contagem de neutrófilos diminui drasticamente, aumentando o risco de infeção. Durante este período só pode ser efetuado o tratamento dos sintomas, sendo os tratamentos dentários adiados até os níveis hematológicos estarem repostos. Se uma extração não puder ser adiada, o número de plaquetas tem que apresentar valores entre os 40 000 - 50 000/mm<sup>3</sup>. No caso de cirurgias mais complexas como exodontias de múltiplos dentes, de terceiros molares ou de dentes impactados, a contagem de plaquetas deve apresentar um número mínimo de 80 000/mm<sup>3</sup>. Em qualquer um dos casos, qualquer intervenção só poderá ser efetuada se a contagem de neutrófilos for superior a 1000/mm<sup>3</sup> (Valéra et al., 2014; Xavier et al., 2010).

## **8. Cuidados no seguimento oral do doente tratado por doença oncológica**

Neste período é importante reforçar ao paciente e aos pais a importância de manter uma boa saúde oral assim como enfatizar a necessidade de visitar regularmente um Médico Dentista, especialmente em pacientes com risco de desenvolver DECH, xerostomia e pacientes mais novos devido à possibilidade de alterações no desenvolvimento dentário causadas pela terapêutica oncológica (AAPD, 2013; Xavier et al., 2010).

O tratamento ortodôntico pode ser concluído ou iniciado depois de dois anos livres de doença, quando o risco de recidiva está diminuído e quando o paciente já não toma fármacos imunossupressores (AAPD, 2013; Padmini et al., 2014).

Depois de um transplante de medula óssea, os tratamentos dentários só podem ser efetuados um ano após o transplante devido ao comprometimento do sistema imunitário. Porém, medidas preventivas não invasivas como a aplicação tópica de flúor e de selantes de fissura podem ser realizadas (Xavier et al., 2010; Valéra et al., 2014).

Em pacientes que receberam terapia com radiação na maxila e na mandíbula ou que tomaram bifosfonatos, um cirurgião oral e/ou o Médico Pediatra devem ser consultados em caso de necessidade de realização de uma cirurgia oral não eletiva ou de procedimentos periodontais invasivos. O objetivo é criar estratégias para a prevenção e diminuição do risco de osteonecrose ou ORN (AAPD, 2013).

As alterações oro faciais derivadas no tratamento oncológico podem causar um grande impacto na estética do paciente e causar também alterações funcionais e oclusais. Nestes pacientes os cuidados orais vão abranger restaurações estéticas, tratamento ortodôntico, endodôntico, entre outros (Lowal et al., 2015).

### **III. Conclusão**

O tratamento antineoplásico está associado a várias complicações crónicas e agudas na cavidade oral. As manifestações mais frequentes são a mucosite oral, infeções oportunistas, alterações nas glândulas salivares, alterações do paladar, osteorradionecrose, cárie dentária e anomalias no desenvolvimento dentário. Todas estas complicações diminuem a qualidade de vida do paciente: comprometem a nutrição, provocam desconforto e sintomatologia dolorosa e podem dar origem a infeções sistémicas que põem em causa o sucesso tratamento oncológico assim como podem agravar o estado de saúde do paciente.

O Médico Dentista deve ser capaz de identificar as manifestações orais derivadas do tratamento antineoplásico e desempenhar um papel ativo na sua prevenção e tratamento, assim como na minimização da gravidade das suas consequências na saúde oral e no bem-estar do doente.

Todas as estratégias de tratamento e de prevenção devem ser realizadas em conjunto com o Médico Oncologista e com o Hematologista. É importante implementar medidas preventivas antes, durante e após o tratamento oncológico:

- Manutenção de uma boa higiene oral
- Examinações orais frequentes
- Eliminação dos focos de infeção prévia ao início do tratamento
- Aplicação de medidas preventivas como pastas fluoretadas, aplicação de vernizes de flúor e selantes de fissura
- Controlo da dieta

Os pacientes oncológicos pediátricos requerem uma atenção especial e um cuidado oral em paralelo com o tratamento antineoplásico. Embora os efeitos secundários da terapia oncológica afetarem inevitavelmente a cavidade oral, o seu impacto nocivo pode ser evitado, contribuindo assim para uma melhor qualidade de vida destes pacientes.





#### IV. Bibliografia

- Alberth, M., Majoros, L., Kovalecz, G., Borbás, E., Szegedi, I., Márton, I. J., & Kiss, C. (2006). Significance of Oral Candida Infections in Children with Cancer. *Pathology Oncology Research*, 12(4), 237–241.
- Allen, C., Kelly, K., & Bollard, C. (2015). Pediatric Lymphomas and Histiocytic Disorders of Childhood. *Pediatric Clinics of North America*, 62(1), 139–165. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2014.09.010>
- American Academy of Pediatric Dentistry (2013). Guideline on Dental Management of Pediatric Patients Receiving Chemotherapy, Hematopoietic Cell Transplantation, and/or Radiation, *Clinical Guidelines*, 39(6), pp. 380-388
- American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2017. Atlanta: American Cancer Society; 2017.
- Amerongen, A. V. N., & Veerman, E. C. I. (2002). Current therapies for xerostomia and salivary gland hypofunction associated with cancer therapies. *Support Care Cancer*, 11, 226–231. <https://doi.org/10.1007/s00520-002-0409-5>
- Ansari, S., Shirzadi, E., & Elahi, M. (2015). The Prevalence of fungal infections in children with hematologic malignancy in Ali-Asghar Children Hospital between 2005 and 2010. *Iranian Journal of Pediatric Hematology Oncology*, 5(1).
- Ansari, S., Shirzadi, E., & Elahi, M. (2015). The Prevalence of fungal infections in children with hematologic malignancy in Ali-Asghar Children Hospital between 2005 and 2010. *Iranian Journal of Pediatric Hematology Oncology*, 5.
- Ashamalla, H., Thom, S., & Goldwein, J. (1996). Hyperbaric Oxygen Therapy for the Treatment of. *American Cancer Society*, 77(11), 2407–2412.
- Avsar, A., Elli, M., Darka, O., & Pinarli, G. (2007). Long-term effects of chemotherapy on caries formation, dental development, and salivary factors in childhood. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 104(6), 781–789. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2007.02.029>

- Belfield, P. M., & Dwyer, A. A. (2004). Oral complications of childhood cancer and its treatment: current best practice. *European Journal of Cancer*, 40, 1035–1041. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2003.09.041>
- Carrillo, C. M., & Naha, I. F. (2014). Dental anomalies in children submitted to antineoplastic therapy. *CLINICS*, 69(6), 433–437. [https://doi.org/10.6061/clinics/2014\(06\)11](https://doi.org/10.6061/clinics/2014(06)11)
- Copelan, E. A. (2006). Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *The New England Journal of Medicine*, 354(17), 1813–1826. <https://doi.org/10.1056/NEJMra052638>
- Curi, M. M., & Dib, L. L. (1997). Osteoradionecrosis of the Jaws : A Retrospective Study of the Background Factors and Treatment in 104 Cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 55(6), 540–544. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0278-2391\(97\)90478-X](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0278-2391(97)90478-X)
- Eduardo, F. D. P., Bezinelli, L. M., Lopes, R., Sobrinho, J., Hamerschlag, N., & Correa, L. (2014). Efficacy of cryotherapy associated with laser therapy for decreasing severity of melphalan-induced oral mucositis during hematological stem-cell transplantation: a prospective clinical study. In *Hematological Oncology* (Vol. 33, pp. 152–158). <https://doi.org/10.1002/hon.2133>
- Emídio, T., Maeda, Y., Teixeira, A., & Rontani, R. (2010). Oral manifestations of leukemia and antineoplastic treatment – a literature review (part II). *Brazilian Journal of Health*, 1(2), 136–149.
- Epstein, J., Thariat, J., Bensadoun, R.-J., Barasch, A., Murphy, B., Kolnick, L., ... Maghami, E. (2012). Oral Complications of Cancer and Cancer Therapy: from cancer treatment to survivorship. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 62, 400–422. <https://doi.org/10.3322/caac.21157>.
- Fan, H., Kim, S. M., Cho, Y. J., Eo, M. Y., Lee, S. K., & Woo, K. M. (2014). New approach for the treatment of osteoradionecrosis with pentoxifylline and tocopherol. *Biomaterials Research*, 18(13), 1–10.

- Franch, A. M., Esteve, C. G., & Pérez, M. S. (2011). Oral manifestations and dental management of patient with leukocyte alterations. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 3(1), e53-59. <https://doi.org/10.4317/jced.3.e53>
- Francisconi, F., Caldas, R., Martins, L., Rubira, C., & Santos, P. (2016). Leukemic Oral Manifestations and their Management. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 17(3), 911–915. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2016.17.3.911>
- Gandhi, K., Datta, G., Ahuja, S., Saxena, T., & Datta, A. (2017). Prevalence of Oral Complications occurring in a Population of Pediatric Cancer Patients receiving Chemotherapy. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 10(2), 166–171. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10005-1428>
- Gatta, G., Botta, L., Rossi, S., Aareleid, T., Bielska-lasota, M., Clavel, J., ... Working Group, E. (2014). Childhood cancer survival in Europe 1999 – 2007: results of EURO CARE-5 — a population-based study. *The Lancet Oncology*, 15(1), 35–47. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70548-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70548-5)
- Glenny, A. M., Gibson, F., Auld, E., Coulson, S., Clarkson, J. E., Craig, J. V., ... Pizer, B. (2010). The development of evidence-based guidelines on mouth care for children, teenagers and young adults treated for cancer. *European Journal of Cancer*, 46(8), 1399–1412. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.01.023>
- Gorsky, M., Epstein, J. B., Parry, J., Epstein, M. S., Le, N. D., & Silverman, S. (2004). The efficacy of pilocarpine and bethanechol upon saliva production in cancer patients with hyposalivation following radiation therapy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 97(2), 190–195. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2003.08.031>
- Grimaldi, N., Sarmiento, V., Provedel, L., Almeida, D., & Cunha, S. (2005). Conduta do cirurgião-dentista na prevenção e tratamento da osteorradionecrose: revisão de literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 51(4), 319–324.
- Halyard, M., Jatoi, A., Sloan, J., Bearden, J., Vora, S., Atherton, P., ... Loprinzi, C. (2007). Does zinc sulfate prevent therapy-induced taste alterations in head and neck cancer patients? Results of phase III double-blind, placebo-controlled trial from the

- North Central Cancer Treatment Group. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 67(5), 1318–1322.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.10.046>
- Heckmann, S. M., Hujoel, P., Habiger, S., Friess, W., Wichmann, M., Heckmann, J. G., & Hummel, T. (2005). Zinc Gluconate in the Treatment of Dysgeusia — a Randomized Clinical Trial. *Journal of Dental Research*, 84(1), 35–38.  
<https://doi.org/10.1177/154405910508400105>
- Hovan, A. J., Williams, P. M., Stevenson-moore, P., Wahlin, Y. B., Ohn, K., Elting, L., ... Brennan, M. (2010). A systematic review of dysgeusia induced by cancer therapies. *Support Care Cancer*, 18(8), 1081–1087. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-0902-1>
- Imbach, P., Kuhne, T., & Arceci, R. (2011). *Pediatric Oncology - A comprehensive Guide 2nd Edition*. (P. Imbach, T. Kühne, & R. J. Arceci, Eds.) (2nd ed.). Springer-Verlag Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-20359-6>
- Iruue, E., Dwivedi, R. C., Nutting, C. M., & Harrington, K. J. (2014). Treatment-related dysgeusia in head and neck cancer patients. *Cancer Treatment Reviews*, 40(9), 1106–1117. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2014.06.011>
- Kuhn, A., Porto, F. A., Miraglia, P., & Brunetto, A. (2009). Low-level Infrared Laser Therapy in Chemotherapy-induced Oral Mucositis - A randomized placebo-controlled trial in children. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 31(1), 33–37.
- Lalla, R. V., Bowen, J., Barasch, A., Elting, L., Epstein, J., Keefe, D. M., ... De, M. D. Van. (2014). MASCC/ISOO Clinical Practice Guidelines for the Management of Mucositis Secondary to Cancer Therapy. *Cancer*, 120(10), 1453–1461. <https://doi.org/10.1002/cncr.28592>
- Lalla, R. V., Bowen, J., Barasch, A., Elting, L., Epstein, J., Keefe, D. M., ... De, M. D. Van. (2014). MASCC/ISOO Clinical Practice Guidelines for the Management of Mucositis Secondary to Cancer Therapy. *Cancer*, 120, 1453–1461. <https://doi.org/10.1002/cncr.28592>

- Lalla, R. V, Latortue, M. C., Hong, C. H., Ariyawardana, A., D'Amato-Palumbo, S., Fischer, D. J., ... Brennan, M. T. (2010). A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy. *Supportive Care in Cancer*, 18(8), 985–992. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-0892-z>.
- Lalla, R., Sonis, S., & Peterson, D. (2008). Management of Oral Mucositis in Patients with Cancer. *Dental Clinics of North America*, 52(1), 1–17. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2007.10.002>
- Lanzowsky, P., Lipton, J., & Fish, J. (2016). *LANZKOWSKY'S MANUAL OF PEDIATRIC HEMATOLOGY AND ONCOLOGY* (6<sup>o</sup>). London: Academic Press.
- Lauritano, D., & Petruzzi, M. (2012). Decayed, missing and filled teeth index and dental anomalies in long-term survivors leukaemic children: A prospective controlled study. *Medicina Oral, Patología Oral Y Cirugía Bucal*, 17(6), e977–e980. <http://doi.org/10.4317/medoral.17955>
- López, B. C., Esteve, C. G., & Pérez, M. G. S. (2011). Dental treatment considerations in the chemotherapy patient. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 3(1), e31-42. <https://doi.org/10.4317/jced.3.e31>
- Lowal, K., Alaizari, N., Tarakji, B., Petro, W., Hussain, K., & Altamimi, M. (2015). Dental Considerations for Leukemic Pediatric Patients. and Updated Review for General Dental Practitioner. *Mater Sociomed*, 27(5), 359–362. <https://doi.org/10.5455/msm.2015.27.359-362>
- Maciel, J., Castro Jr, C., Brunetto, A., Leone, L., & Silveira, H. (2009). Oral Health and Dental Anomalies in Patients Treated for Leukemia in Childhood and Adolescence. *Pediatric Blood & Cancer*, 53(3), 361–365. <https://doi.org/10.1002/pbc.22108>
- Maes, A., Huygh, I., Weltens, C., Vandeveld, G., Delaere, P., Evers, G., & Bogaert, W. (2002). De Gustibus: time scale of loss and recovery of tastes caused by radiotherapy. *Radiotherapy & Oncology*, 63, 195–201. [https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0167-8140\(02\)00025-7](https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0167-8140(02)00025-7)

- Majorana, A., Amadori, F., Bardellini, E., Campus, G., Conti, G., Majorana, A., ... Fabian, R. (2015). Taste dysfunction in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: Clinical evaluation in children. *Pediatric Transplantation*, 19, 571–575. <https://doi.org/10.1111/petr.12535>
- Marangoni-Lopes, L., Rodrigues, L. ., Mendonça, R. ., & Santos, M. (2016). Radiotherapy changes salivary properties and impacts quality of life of children with Hodgkin disease. *Archives of Oral Biology*, 72, 99–105. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2016.08.023>
- Miller, R. W., Young, J. L., & Novakovic, B. (1995). Childhood Cancer. *Cancer Supplement*, 75(1), 395–405. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19950101\)75:1+<395::AID-CNCR2820751321>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19950101)75:1+<395::AID-CNCR2820751321>3.0.CO;2-W)
- Murtaza, B., Hichami, A., Khan, A. S., & Ghiringhelli, F. (2017). Alteration in Taste Perception in Cancer: causes and Strategies of Treatment. *Frontiers in Physiology*, 8(134), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00134>
- Nemeth, O., Hermann, P., Kivovics, P., & Garami, M. (2013). Long-term Effects of Chemotherapy on Dental Status of Children Cancer Survivors. *Pediatric Hematology and Oncology*, 30, 208–215. <https://doi.org/10.3109/08880018.2013.763391>
- Nemeth, O., Kivovics, M., Pinke, I., Marton, K., Kivovics, P., & Garami, M. (2014). Late Effects of Multiagent Chemotherapy on Salivary Secretion in Children Cancer Survivors Late Effects of Multiagent Chemotherapy on Salivary Secretion in Children Cancer Survivors. *Journal of the American College of Nutrition*, 33(3), 186–191. <https://doi.org/10.1080/07315724.2013.834802>
- Neville, B., Damm, D., Allen, C., & Bouquot, J. (2008). *Oral and Maxillofacial Pathology*. (SAUNDERS, Ed.) (3º). St. Louis, Missouri: Elsevier Inc.
- Nyárády, Z., Németh, Á., Bán, Á., Mukecs, A., Nyárády, J., Ember, I., & Olasz, L. (2006). A Randomized Study to Assess the Effectiveness of Orally Administered Pilocarpine During and After Radiotherapy of Head and Neck Cancer. *Anticancer Research*, 26, 1557–1562.

- Oberoi, S., Netto, G. Z., Beyene, J., Treister, N. S., & Sung, L. (2014). Effect of Prophylactic Low Level Laser Therapy on Oral Mucositis : A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, 9(9), e107418. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107418>
- Padmini, C., & Bai, K. Y. (2014). Oral and Dental Considerations in Pediatric Leukemic Patient. *ISRN Hematology*, 2014(1), 1–11. <https://doi.org/10.1155/2014/895721>
- Qutob, A. F., Gue, S., Revesz, T., Logan, R. M., & Keefe, D. (2013). Prevention of oral mucositis in children receiving cancer therapy : A systematic review and evidence-based analysis. *Oral Oncology*, 49(2), 102–107. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2012.08.008>
- Rickert, C. H., & Paulus, W. (2001). Epidemiology of central nervous system tumors in childhood and adolescence based on the new WHO classification. *Child's Nervous System*, 1(9), 503–511. <https://doi.org/10.1007/s003810100496>
- Rodriguez-galindo, C., Friedrich, P., Alcasabas, P., Antillon, F., Banavali, S., Castillo, L., ... Gross, T. (2015). Toward the Cure of All Children With Cancer Through Collaborative Efforts: Pediatric Oncology As a Global Challenge, 33(27). <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.60.6376>
- RORENO (2010). Registo Oncológico Nacional 2010. Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil – Registo Oncológico Regional do Norte. Disponível em <<<http://www.roreno.com.pt/pt/publicacoes/publicacoes-nacionais.html>>> [Consultado em 01/10/2017].
- Schubert, M. M., Correa, M. E. P. and Peterson, D. E. (2015) Oral Complications of Hematopoietic Cell Transplantation, in Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, Fifth Edition (eds S. J. Forman, R. S. Negrin, J. H. Antin and F. R. Appelbaum), John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK. doi: 10.1002/9781118416426.ch101
- Shetty, K., & Tuft, H. (2005). Dental management of the pediatric post radiation therapy — rhabdomyosarcoma patient: case reports and review of literature. *Oral Oncology EXTRA*, 41, 242–248. <https://doi.org/10.1016/j.ooe.2005.06.010>

- Shires, P., & Chow, G. (2014). Trismus in the paediatric population. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 57(4), 339–343. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12636>
- Shires, P., & Chow, G. (2014). Trismus in the paediatric population. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 57(4), 339–343. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12636>
- Siegel, M., & Glick, M. (1999). VIRAL AND FUNGAL INFECTIONS OF THE ORAL CAVITY IN IMMUNOCOMPETENT PATIENTS. *Infectious Disease Clinics of North America*, 13(4), 817–831.
- Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2016). Cancer Statistics , 2016. *CA: A Cancer Journal For Clinicians*, 66(1), 7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21332>.
- Soares, A., Aquino, A., Carvalho, C., Nonaka, C., Almeida, D., & Pinto, L. (2011). Frequency of Oral Mucositis and Microbiological Analysis in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with 0,12% Chlorhexidine Gluconate. *Brazilian Dental Journal*, 22(4), 312–316. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1590/S0103-64402011000400009>
- Spielberger, R., Stiff, P., Bensinger, W., Shea, T., Yanovich, S., Hansen, K., ... Emmanouilides, C. (2004). Palifermin for Oral Mucositis after Intensive Therapy for Hematologic Cancers. *The New England Journal of Medicine*, 351, 2590–2598.
- Tanaka, M., Kamata, T., & Yanagisawa, R. (2017). Increasing Risk of Disturbed Root Development in Permanent Teeth in Childhood Cancer Survivors Undergoing Cancer Treatment at Older Age. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 39(3), e150-154. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000788>
- Valéra, M., Esclassan, E., Pasquet, M., & Vaysse, F. (2014). Oral complications and dental care in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 44(7), 483–489. <https://doi.org/10.1111/jop.12266>
- Wall, D., & Gabriel, L. (1983). Alterations of taste in children with leukemia. *Cancer Nursing*, 6(6), 447–452.



Ward, E., Desantis, C., Robbins, A., Kohler, B., & Jemal, A. (2014). Childhood and Adolescent Cancer Statistics, 2014, 64(2), 83–103. <https://doi.org/10.3322/caac.21219>.

WHO (2014). World Cancer Report. International Agency for Research on Cancer (IARC). Disponível em << [http://www.who.int/cancer/publications/WRC\\_2014/en/](http://www.who.int/cancer/publications/WRC_2014/en/)>> [consultado em 11/09/2017].

Wong, H. M. (2014). Oral Complications and Management Strategies for Patients Undergoing Cancer Therapy. *The Scientific World Journal*, 2014. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1155/2014/581795>

Xavier, A., & Hegde, A. (2010). Preventive Protocols and Oral Management in Childhood Leukemia - the Pediatric Specialist's Role. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 11(1), 39–44.